

Р.К. Раупов¹, М.М. Костик¹, В.В. Авраменко¹, О.Л. Красногорская¹, И.А. Чикова¹,
В.В. Масалова¹, Е.В. Гайдар¹, Е.А. Исупова¹, Л.С. Снегирева¹,
А.В. Сантимов¹, Ф.В. Рохлина²

ПИГМЕНТНЫЙ ВИЛЛОНОДУЛЯРНЫЙ СИНОВИТ (ТЕНОСИНОВИАЛЬНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ) В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,

²ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Пушкин, РФ



Пигментный виллонодулярный синовит (ПВНС) является доброкачественной опухолью, возникающей вследствие гиперэкспрессии колониестимулирующего фактора 1. Термин «теносиновиальная гигантоклеточная опухоль» отражает природу возникновения заболевания и в настоящее время заменил термин ПВНС. У детей ПВНС встречается довольно редко и чаще всего поражает коленный сустав. ПВНС зачастую клинически неотличим от ювенильного идиопатического артрита, и пациенты могут долгое время лечиться противоревматическими препаратами. МРТ и диагностическая артроскопия с гистологическим исследованием синовиальной оболочки показаны всем пациентам при подозрении на ПВНС. Методом выбора терапии является артроскопическая или открытая синовэктомия в зависимости от объема поражения и локализации. Таргетные препараты проходят клинические испытания и используются у взрослых при рецидивирующем течении, опыт применения данных препаратов у детей не описан, что затрудняет дальнейшее ведение пациентов с рецидивирующим течением заболевания. В статье приводится описание 12 пациентов с ПВНС с поражением коленного сустава.

Ключевые слова: пигментный виллонодулярный синовит, теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, дети.

Цит.: Р.К. Раупов, М.М. Костик, В.В. Авраменко, О.Л. Красногорская, И.А. Чикова, В.В. Масалова, Е.В. Гайдар, Е.А. Исупова, Л.С. Снегирева, А.В. Сантимов, Ф.В. Рохлина. Пигментный виллонодулярный синовит (теносиновиальная гигантоклеточная опухоль) в практике ревматолога: обзор литературы и собственный опыт ведения пациентов. Педиатрия. 2019; 98 (3): 112–119.

Р.К. Раупов¹, М.М. Костик¹, В.В. Авраменко¹, О.Л. Красногорская¹, И.А. Чикова¹,
В.В. Масалова¹, Е.В. Гайдар¹, Е.А. Исупова¹, Л.С. Снегирева¹, А.В. Сантимов¹, Ф.В. Рохлина²

PIGMENTED VILLODULAR SYNOVITIS (TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR) IN RHEUMATOLOGISTS' PRACTICE: LITERATURE REVIEW AND OWN PATIENT MANAGEMENT EXPERIENCE

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University; ²The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, St. Petersburg, Pushkin, Russia

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (812) 416-52-98, **E-mail:** kost-mikhail@yandex.ru
Статья поступила 10.04.19,
принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Kostik Mikhail Mikhailovich – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University
Address: Russia, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2
Tel.: (812) 416-52-98, **E-mail:** kost-mikhail@yandex.ru
Received on Apr. 10, 2019,
submitted for publication on May 20, 2019.

Pigmented villonodular synovitis (PVNS) is a benign tumor caused by over-expression of colony-stimulating factor 1. The term «tenosynovial giant cell tumor» reflects the disease nature and now replaced the term PVNS. In children, PVNS is quite rare and most often affects the knee joint. PVNS is often clinically indistinguishable from juvenile idiopathic arthritis, and patients can be treated with antirheumatic drugs for a long time. MRI and diagnostic arthroscopy with histological examination of the synovial membrane are necessary for all patients with suspected PVNS. The method of treatment choice is arthroscopic or open synovectomy, depending on lesion extent and its location. Targeted drugs undergo clinical trials and are used in adults with a relapsing course. The experience of using these drugs in children is not described, which complicates further management of patients with relapsing disease course. The article describes 12 patients with PVNS with knee joint lesion.

Keywords: villonodular pigment synovitis, tenosynovial giant cell tumor, children.

Quote: R.K. Raupov, M.M. Kostik, V.V. Avramenko, O.L. Krasnogorskaya, I.A. Chikova, V.V. Masalova, E.V. Gaidar, E.A. Isupova, L.S. Snegireva, A.V. Santimov, F.V. Rokhlina. Pigmented villonodular synovitis (tenosynovial giant cell tumor) in rheumatologists' practice: literature review and own patient management experience. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 112–119.

Пигментный виллонодулярный синовит (ПВНС) – это орфанное, доброкачественное неопластическое заболевание, которое относится к теносиновиальным гигантоклеточным опухолям (ТСГКО) и представляет собой пролиферативное изменение синовиальной оболочки, суставных сумок и сухожильных влагалищ. С 2013 г. экспертами ВОЗ пигментный виллонодулярный синовит отнесен к группе мягкотканых опухолей. В последних международных публикациях ПВНС принято называть ТСГКО [1].

Классификация ТСГКО включает внутри- и внесуставное поражение, а также локализованную и диффузную формы [2]. Локализованные формы чаще поражают мелкие суставы кистей (85%) и стоп. Диффузная форма поражает крупные суставы – коленные, тазобедренные, голеностопные, локтевые суставы, и характеризуется более агрессивным течением и развитием деструктивных изменений в суставах [3].

Классификация ПВНС/ТСГКО представлена в табл. 1.

Эпидемиология. Голландскими учеными были проанализированы данные пациентов с диагнозами ТСГКО и ПВНС, опубликованные с 1990 по 2016 гг. Из 76 детей 29 имели локализованную, 38 – диффузную и 9 – недифференцированную формы. Коленный сустав был поражен в 58% случаев. Средняя продолжительность постановки диагноза составляла 12 мес (1–72 мес) [4].

В 2018 г. Mohsen Karami и соавт. опубликовали статью, где проанализировали публикации с 1975 по 2016 гг. по ПВНС у детей (42 случая). Средний возраст дебюта составил 8,9

лет. Гендерное соотношение – 1,6:1, преобладали девочки. Самый ранний возраст дебюта – 12 мес [5].

Китайские ученые исследовали 247 пациентов, включая детей и взрослых с ПВНС. Заболевание преобладало у женщин. Среднее время до постановки диагноза составляло 18 мес, чаще поражались коленный (73,8%) и тазобедренный (18,1%) суставы. Описаны 6 пациентов, которые имели сочетание аваскулярного некроза и ПВНС [6].

Этиопатогенез. Этиология заболевания долгое время оставалась неизвестной. Рассматривались теории пролиферативно-гиперпластической природы, хронического воспаления, доброкачественного новообразования [7–9].

На сегодняшний день общепризнано, что ПВНС – это опухоль и имеет идентичные этиопатогенетические механизмы развития, как и ТСГКО [10]. В работах West et al. было показано, что пролиферация опухолевых клеток регулируется гиперэкспрессией ростового фактора, колониестимулирующего фактора 1 (CSF1; или макрофагального колониестимулирующего фактора – MCSF), который связывается с рецептором (CSF1R) на поверхности опухолевых клеток. Ген *CSF1* расположен на хромосоме 13. Транслокация в хромосоме 1p13 приводит к неконтролируемой экспрессии гена и соответственно выработке CSF1, который является главным звеном патогенеза как при ПВНС, так и при ТСГКО [11].

Макроскопическая и микроскопическая картина ПВНС. Макроскопически локализованная форма представляет собой инкапсулиро-

Таблица 1

Классификация ПВНС/ТСГКО [3]

Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль				
Тип	Локализация	По отношению к суставу	Количество пораженных суставов	Течение
Диффузный	Мелкие суставы кистей и стоп	Интраартикулярный	Монофокальное	Острое
Локализованный	Крупные суставы	Экстраартикулярный	Мультифокальное	Рецидивирующее

ванное образование или образование на ножке размерами не более 5 см бело-серого цвета с желтыми и коричневыми включениями [2]. В отличие от локализованной формы, диффузная форма поражает большую часть или всю синовиальную оболочку с типичными ворсинками (интраартикулярными) и/или множественными узловатыми образованиям (экстраартикулярными). Цветовая характеристика – от бело-желтых до коричнево-красных участков. Диагноз ПВНС устанавливается с помощью микроскопического исследования биоптатов пораженных участков. Гистологически обе формы содержат мононуклеарные клетки (гистиоциты) и многоядерные клетки, гигантские клетки, пенистые клетки (ксантомные клетки), сидерофаги. Строма инфильтрирована лимфоцитами с участками отложения коллагена [2].

Клиническая картина зачастую схожа и в ряде случаев неотличима от симптоматики ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Как правило, поражается один сустав, чаще всего коленный [6, 12]. Факт травмы может иметь место, однако достоверной связи с ней не обнаружено. Симптомы ПВНС включают деформацию сустава, боль, ограничение объема движения. В случаях локализованных форм пальпаторно может определяться четкое отграниченное образование [3]. Пациенты с ПВНС, как правило, не имеют воспалительных изменений в анализах крови.

При поражении коленного сустава могут быть блокирование сустава, симптомы поражения мениска, нестабильность сустава [13].

При экстраартикулярных формах и поражении только сухожилий, что характерно для взрослых, течение болезни медленно-прогрессирующее, с безболезненным образованием, которое может вызывать избыточное напряжение сухожилий в области пальцев рук и ног, создавая дискомфортные ощущения при ношении обуви [3].

Инструментальная диагностика. Рентгенография служит методом исключения травматического поражения сустава. Неспецифическими проявлениями при длительно существующем ПВНС могут быть симметричные краевые поверхностные эрозии, в некоторых случаях с кистовидной перестройкой. При компьютерной томографии данные изменения могут быть выявлены более детально [14]. По УЗИ-доплерографии выявляется гиперваскуляризованная синовиальная оболочка [15].

На рис. 1 представлена ультрасонограмма пациента с ПВНС. Обращают на себя внимание выраженная пролиферация и гиперваскуляризация синовиальной оболочки (ворсинки) по данным энергетического доплера (собственные данные).

МРТ является наиболее чувствительным методом диагностики ПВНС. МРТ-диагностика позволяет визуализировать нодулярную (локализованного типа) или ворсинчатую (диффуз-

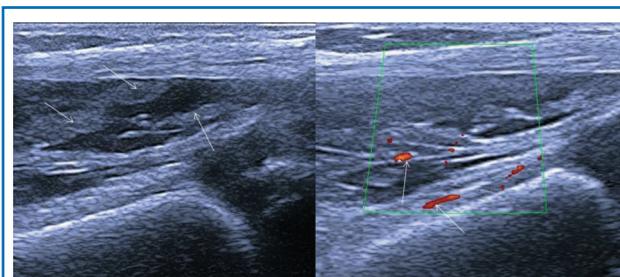


Рис. 1. УЗИ пациента с ПВНС коленного сустава (собственное наблюдение): выраженная пролиферация (слева) и гиперваскуляризация (справа) синовиальной оболочки (ворсинки) по данным энергетического доплера (указано стрелками).

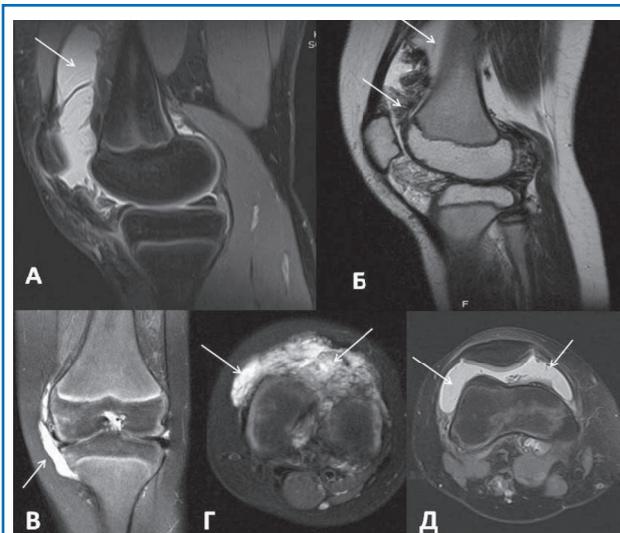


Рис. 2. МРТ пациентов с ПВНС (собственные данные): МР-признаки гиперплазии синовиальной оболочки с признаками гемосидероза (темные включения – выпадение МР-сигнала), неоднородность синовиальной жидкости. а, б, г – гиперплазия синовиальной оболочки, признаки гемартроза, наличие признаков гемосидероза (наличие темных полос – выпадение сигнала); в, д – гиперплазия синовиальной оболочки, наличие выпота.

ного типа) пролиферацию синовиальной оболочки, выпот в суставе. Наиболее типичными МР-признаками являются гипоинтенсивность сигнала на T1, T2, STIR из-за отложения гемосидерина («темный на белом»). После контрастного усиления отмечается т.н. «blooming artifact» – потеря сигнала на T1, T2, STIR в связи с парамагнитным эффектом железа, входящего в гемосидерин [16]. МР-данные представлены на рис. 2.

Голландскими учеными предложена классификация ПВНС, определяемая по МР-картине на основании оценки 174 МР-изображений пациентов с ТСГКО/ПВНС по 6 оцениваемым параметрам: тип (локализованный или диффузный), суставное вовлечение (интра- или экстраартикулярная локализация), наличие инвазии в костную ткань, вовлечение мышечной ткани и сухожилий более чем на 180°, вовлечение связок более чем на 180°, вовлечение нервно-сосудистых структур более чем на 180°. На основании оцениваемых параметров выделено 4-го типа ПВНС [4]:

1) легкий локализованный: интра- или экстраартикулярный тип без вовлечения мышц, сухожилий, связок;

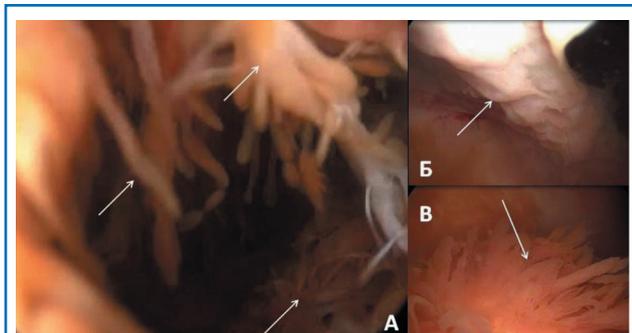


Рис. 3. Макроскопические изменения синовиальной оболочки при проведении диагностической артроскопии (собственные данные): гиперплазия ворсин синовиальной оболочки и характерная окраска (а–в), гиперплазия синовию вдоль складки (б) (изменения указаны стрелками).

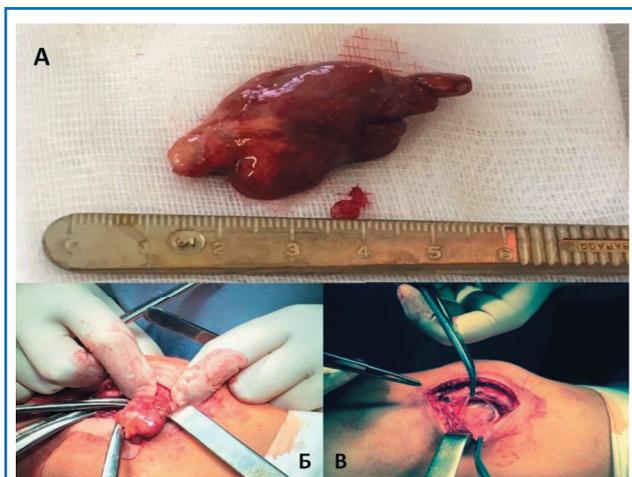


Рис. 4. Макроскопические изменения при ПВНС (собственные данные): удаленный узел (а), выделение синовиального узла при проведении артротомии (б, в).

2) тяжелый локализованный: интра- или/и экстраартикулярный тип с вовлечением мышц, сухожилий, связок;

3) средний диффузный: интра- или/и экстраартикулярный тип без вовлечения мышц, сухожилий, связок;

4) тяжелый диффузный: интра- и экстраартикулярный тип с вовлечением как минимум одной из 3 структур (мышц, сухожилий, связок).

Целью предлагаемой классификации служат определение возможности рецидивов после хирургического вмешательства и отбор пациентов (группа тяжелых диффузных ТСГКО) для назначения таргетных препаратов на более ранних стадиях [4].

Инвазивная диагностика. Как правило, при артроцентезе обнаруживается гемартроз, объем внутрисуставной жидкости может достигать 200–300 мл, жидкость кровянистая с фрагментами жира.

Артроскопия с последующей биопсией является необходимой процедурой для постановки диагноза. При артроскопии отмечаются отечность и утолщение синовиальной оболочки, изменение цвета (от коричневого до ржавого – из-за отложения гемосидерина), гипертрофированные синовиальные ворсины, чаще в верхнем завороте. Возможны изменения суставного хряща (рис. 3). Микроскопические изменения представлены на рис. 4.

При гистологическом исследовании удаленных тканей в биоптате можно увидеть гигантские неправильной формы гипертрофированные гиперваскуляризованные ворсины, инфильтрированные мононуклеарными клетками, многоядерные гигантские клетки, содержащие гемосидерин, содержащие пигмент ксантомные клетки, ядра клеток часто имеют признаки митоза [2, 14]. Примеры микроскопических изменений представлены на рис. 5.

Лечение. Стандартизированных протоколов и клинических рекомендаций по лечению ПВНС/ТСГКО как у взрослых, так и у детей не существует. Целью лечения являются максимально возможное удаление патологически измененной синовиальной оболочки, устранение болевого синдрома, восстановление объема движений в суставе, снижение риска костной деструкции и рецидива заболевания. Существует методы консервативного, радиологического и хирургического лечения. Хирургическое лечение является наиболее предпочтительным [6]. Тактика хирургического вмешательства зависит от типа (локализованная/диффузная), объема поражения и локализации патологического очага [23, 24]:

I. Артроскопическая синовэктомия предпочтительна при локализованных формах ПВНС

II. Комбинированная артроскопическая синовэктомия и открытая задняя синовэктомия коленного сустава предпочтительны при диффузных формах

III. Тотальная артропластика (эндопротезирование) и синовэктомия предпочтительны при поздних стадиях заболевания с дегенеративными изменениями сустава, сопровождающимися выраженным болевым синдромом и функциональными нарушениями

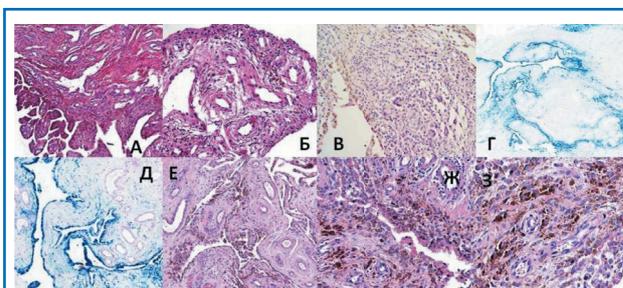


Рис. 5. Микроскопические изменения синовиальной оболочки у пациентов с ПВНС (собственные данные).

а – окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; увеличенные в размерах ворсины, гипертрофированные, с выраженной пролиферацией синовиоцитов. лимфо-плазмочитарная инфильтрация; б – окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; выраженный очаговый склероз и выраженная пролиферация фибробластов; в – окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; увеличенные в размерах ворсины, узлы со щелевидными структурами, выстланные синовиоцитами, гигантские многоядерные клетки, лимфо-плазмочитарная инфильтрация; г – окраска по Перлсу, ув. 50; положительная реакция с реактивом Перлса; д – окраска по Перлсу, ув. 100; положительная реакция с реактивом Перлса; е–ж – окраска гематоксилином и эозином, ув. 100 (е), 200 (ж); гемосидерин, как свободно лежащий, так и в макрофагах, лимфо-плазмочитарная инфильтрация; з – окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; гемосидерин в значительном количестве, пролиферация и фибриноидный некроз синовиоцитов кроющего слоя.

Дифференциальная диагностика ПВНС/ТСГКО с другими заболеваниями суставов

Заболевание	Отличительные черты
ЮИА	Клинически – характерна утренняя скованность, часто поражение более чем одного сустава, часто воспалительные изменения в анализах крови (повышение СОЭ и СРБ), часто имеет место серопозитивность по антинуклеарному фактору. МРТ позволяет разграничить ЮИА от ПВНС. Синовиальная жидкость негеморрагическая [17]
Септический артрит	Лихорадка, симптомы интоксикации, выраженные признаки воспаления, включая гиперемиию кожи над суставом. Воспалительная лабораторная активность: повышение СОЭ, СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз. Пункция сустава – гнойный экссудат с запахом, высев возбудителя из суставной жидкости [17]
Рассекающий остеохондрит	Преобладание болевого синдрома над прочими признаками воспаления. Отсутствие воспалительных изменений в анализах крови. На ранних стадиях диагноз возможно установить при помощи МРТ. Отсутствует синовиальная гиперплазия. Диагноз подтверждается при артроскопии [16, 18]
Гемофилия и другие коагулопатии	Общим проявлением является гемартроз. Однако, как правило, поражению коленного сустава предшествует травма. Исследование активности факторов свертывания (VIII, IX, X и фактор Виллебранда) подтверждает диагноз [19]
Ангиовенозная дисплазия	Наличие признаков ангиодисплазии в области пораженного сегмента конечности, эпизодических болевых контрактур, патологических сосудистых образований в полости сустава и вне (венозные вариксы) по данным УЗИ с энергетическим доплером и МРТ с контрастным усилением [20]
Синовиальная саркома	Моноартикулярное поражение, преобладает пролиферативный компонент. Гиперинтенсивный сигнал на T2 по МРТ. Биопсия подтверждает диагноз [21]
Древовидная липома	Морфологическое подтверждение диагноза [22]

IV. Тотальная синовэктомия и артродез используются при тяжелом поражении голеностопного сустава.

Факторы риска рецидива ПВНС. К основным факторам риска рецидивирующего течения ПВНС и потребности в повторных оперативных вмешательствах являются:

- диффузная форма ПВНС/ТСГКО;
- неполностью выполненная (частичная) синовэктомия. Известно, что частичная синовэктомия ассоциирована с 44–55% риском рецидивированная, по сравнению с тотальной синовэктомией – 0–9%. В исследования Palmerini et al. 76% пациентов после тотальной синовэктомии и 57% больных после субтотальной синовэктомии не имели рецидивов в течение 5 лет после оперативного вмешательства [25];

- поражение задних отделов коленного сустава (невозможность полного иссечения патологически измененной синовиальной оболочки);
- более спорными факторами риска являются эрозии и кисты размерами более 2 см;
- вовлечение сухожилий и невроаскулярных структур [26–28].

Радиотерапия и радиоизотопная синовэктомия используются у взрослых пациентов при рецидивирующем течении или как адъювантная терапия, однако ее применение у детей противопоказано в связи с возможностью возникновения саркомы и нарушения роста и развития ребенка [29–31].

Консервативная терапия. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут использоваться у детей как до, так и после оперативного вмешательства в качестве обезболивающих препаратов [17].

В связи с тем, что долгое время ПВНС относили к хроническим воспалительным артропатиям, описаны случаи применения различных противоревматических препаратов, в т.ч. генно-инженерных препаратов, включая внутрисуставное введение блокаторов ингибиторов фактора некроза опухолей α (ФНО α) [32–34]. Идеи использования ингибиторов ФНО α связана с присутствием макрофагов и продуцируемых ими провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей альфа, в патологически измененных тканях у пациентов с ТСГКО. В литературе описаны всего несколько случаев попыток лечения данными препаратами. Так, Kroot et al. представили описание случая пациента с тяжелым течением диффузного ПВНС коленного сустава, резистентного к открытой синовэктомии и внутрисуставному введению иттрия-90. Пациенту была инициирована терапия инфликсимабом с положительным эффектом и контролем заболевания на протяжении 54 недель [33]. Fiocco et al. описали 2 случая диффузной ПВНС коленного сустава, которые лечились внутрисуставным введением этанарцепта после расширенной артроскопической синовэктомии. Было получено значительное улучшение функциональных возможностей коленного сустава и контроль над заболеванием. Побочных эффектов не отмечалось. По УЗ-картине подтверждена регрессия синовиальной пролиферации, однако судить о непосредственной эффективности внутрисуставного введения биологического препарата трудно, так как обоим пациентам была выполнена артроскопическая синовэктомия до назначения данной терапии [32]. На сегодня применение противоревматических препаратов,

Сводная характеристика пациентов с ПВНС/ТСГКО

Пол	Дебют	Локализация	Длительность постановки диагноза	Сопутствующая патология	Симптомы	АНФ	Локальная/диффузная
М	11 мес	пКС	7,3 лет		УС, Б, ФН	1:320	Д
Ж	14 лет	лКС	11 мес	ЮИА, олигоартрит (ВНЧС)	О, Б, ФН	1:160	Д
Ж	14 лет	лКС	6 мес		О	Отр.	Д
М	1,8 лет	пКС	1,8 лет	–	О, ФН	Отр.	Д
М	14 лет	пКС	6 мес	ЮИА, HLA B27-асс. СА	О, Б	1:160	Д
Ж	12 лет	пКС	1 мес	–	О, Б	Отр.	Л
Ж	17 лет	пКС	2 мес	ЮИА, полиартрит, остеомиелит	Образование	Отр.	Л
Ж	15 лет	пКС	2 нед		О	Отр.	Л
Ж	14 лет	пКС	3 мес		О, Б, ФН	Отр.	Д
Ж	10 лет	лКС	4 мес		О, Б, ФН	1:2560 (АИТ)	Д
Ж	2 года	лКС	7,5 лет	–	УС, О, Б, ФН	Отр.	Д
Ж	1,5 года	пКС	1,5 года	ДПВ, киста Бейкера	О, Б, ФН	Отр.	Д

Продолжение таблицы 3

Сино-эктомия (О/З)	Медикаментозная терапия	Исход	Длительность наблюдения
З	МТТ, ЭТА, АДА	Рецидив	3,5 года
З	МТХ, ИНФ	Улучшение	2,5 года
З	МТТ	Ремиссия	2 года
О	НД (перевод в другой стационар)		
З	В/С ЭТА, ЛЕФ, ВСГК	Ремиссия	3 года
О	–	Ремиссия	1 мес
З	ССЗ, МТТ	Ремиссия	1 мес
З	–	Ремиссия	1 мес
Х	–	НД	1 мес
З	МТТ	Ремиссия	9 мес
З	МТТ, АБА, ЭТА, АДА	НД	1 мес
О	–	Рецидив	1 мес

М – мужской пол, Ж – женский пол, пКС – правый коленный сустав, лКС – левый коленный сустав, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, СА – спондилоартропатия, ДПВ – дисплазия поверхностных вен, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АНФ – антинуклеарный фактор, Д – диффузная, Л – локализованная, УС – утренняя скованность, О – отек, Б – боль, ФН – функциональные нарушения, МТТ – метотрексат, АБА – абатацепт, ИНФ – инфликсимаб, ЭТА – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ЛЕФ – лефлюномид, В/С – внутрисуставное введение, НД – нет данных (наблюдение в связи с недавно выполненным оперативным лечением).

в т.ч. генно-инженерных, скорее всего не является оправданным, с точки зрения, как патогенеза заболевания, так и позиций доказательной медицины.

Поскольку ПВНС/ТСГКО является результатом гиперэкспрессии колониестимулирующего фактора 1, были разработаны таргетные агенты, блокирующие сам фактор или его рецептор (иматиниб, нилотиниб, эмактузумаб и PLX3397). В настоящее время проводятся разные фазы клинических испытаний данных препаратов по применению при диффузных, рецидивирующих и мультифокальных формах ПВНС/ТСГКО [35].

Исходы заболевания. В исследовании Karami et al. предоставлены данные о 42 детях с ПВНС, где 21 пациент имел поражение коленного сустава. 12 пациентам выполнена открытая

синовэктомия, 7 – артроскопическая синовэктомия, у одного пациента использовалась открытая и артроскопическая синовэктомия. За время наблюдения (5 мес–2 года) ни у одного пациента не возникло рецидива [5].

В исследовании M. Mastboom et al. у 76 детей с ПВНС частота рецидивов составила 15% при локализованной форме ПВНС и 44% – при диффузном поражении на протяжении 30-месячного периода наблюдения [4]. В 2013 г. был опубликован систематический обзор, включавший данные о взрослых пациентах и детях, в котором показано, что частота рецидива при локализованной форме ПВНС коленного сустава после открытой синовэктомии составила 4%, после артроскопической синовэктомии – 6%, в отличие от диффузной формы, где частота рециди-

ва при открытой синовэктомии составила 14%, а при артроскопической синовэктомии – 40%. Средняя продолжительность наблюдения составила 108 мес [36]. В исследованиях Patel et al. представлены исходы терапии 214 пациентов с ПВНС/ТСГКО всех возрастов. Частота рецидива составила 9% у 100 больных с локализованной формой и 48% у 114 пациентов с диффузной формой. Средняя продолжительность наблюдения составила 25 мес. Частота рецидива не имела значимых различий при локализованной форме в зависимости от вида хирургического лечения – 8,7% при открытой и 9,1% при закрытой синовэктомии, в отличие от диффузной формы, при которой 83% больных имели рецидив после открытой и 44% после закрытой синовэктомии (ОР=1,86; 95% ДИ: 1,32–2,62, $p=0,0004$ [37].

Собственный опыт ведения больных с ПВНС. Под нашим наблюдением находились 12 пациентов с ПВНС, преобладали девочки ($n=10$), возраст дебюта заболевания составил от 11 мес до 17 лет. Время постановки диагноза варьировало от 2 нед до 7,5 лет, в среднем – 20,7 мес. Стоит отметить, что все пациенты первично обращались в лечебные учреждения по месту жительства и в дальнейшем для уточнения диагноза были направлены в наш федеральный центр. Длительность постановки диагноза зависела от возраста дебюта: у ¼ пациентов с дебютом возраста до 2 лет длительность постановки диагноза составила более 1 года. Дебют после 10 лет обуславливал более раннюю диагностику ПВНС – от 1 до 11 мес. Всем детям исходно был диагностирован ЮИА, дети получали противоревматическую терапию. У всех детей был поражен коленный сустав (8 – правый, 4 – левый). Самыми частыми проявлениями заболевания были деформация сустава, болезненность, ограничение движения, отсутствовали воспалительные изменения в анализах крови. Затрудняли диагностику наличие вовлечения других суставов, предшествующий артрит и иммунологическая активность у 4 пациентов (у 3 пограничный уровень антинуклеарного фактора, у одного – высокий – связанный с аутоиммунным тиреоидитом, наличие антигена HLA B27 у ребенка с реактивным артритом этого же сустава за 9 лет до развития ПВНС). Факт предшествующей травмы был у 4 детей. Только один пациент не представлял признаков воспалительного поражения сустава и клинически имел лишь пальпируемое болезненное, легко смещаемое образование. МРТ-картина была типична во всех случаях – гипертрофированная синовиальная оболочка, гипоинтенсивный сигнал на T2. При внутривенном контрастировании – интенсивное накопление контрастного вещества, наличие зон гипоинтенсивного сигнала (гемосидерин). У пациентов, которым проводилась диагностическая пункция сустава, обнаруживалась геморрагическая синовиальная жидкость. Открытая синовэктомия была выполнена 3 пациентам, остальным – артроскопическая синовэктомия. 58%

пациентов получили внутрисуставное введение кортикостероида в связи с рецидивом гемартроза после артроскопической синовэктомии с хорошим эффектом в виде купирования признаков гемартроза и уменьшения в размерах сустава, купирования болевого синдрома и восстановления функционального состояния. Нескольким пациентам в связи с рецидивирующим течением ПВНС и/или сопутствующим артритом других суставов после синовэктомии проводилась терапия генно-инженерными биологическими препаратами, часть пациентов получали данную терапию в связи с установленным диагнозом ЮИА вместо ПВНС (этанерцепт внутрисуставно, адалимумаб, инфликсимаб, абатацепт), однако эффект терапии был неудовлетворительный, все пациенты потребовали повторной синовэктомии. Объединенные данные представлены в табл. 3.

Заключение

ПВНС является доброкачественной опухолью, возникающей вследствие гиперэкспрессии колонистимулирующего фактора 1. Термин «теносиновиальная гигантоклеточная опухоль» отражает природу возникновения заболевания и заменил термин виллонодулярного синовита в европейских и американских странах. У детей ПВНС встречается довольно редко (приблизительно 2 случая на 1 млн детского населения) и чаще всего поражает коленный сустав. ПВНС зачастую клинически неотличим от ЮИА, и пациенты могут долгое время лечиться антиревматическими препаратами. МРТ и диагностическая артроскопия с гистологическим исследованием синовиальной оболочки показаны всем пациентам при подозрении на ПВНС. Методом выбора терапии является артроскопическая или открытая синовэктомия в зависимости от объема поражения и локализации. Таргетные препараты проходят клинические испытания и используются у взрослых при рецидивирующем течении, опыт применения данных препаратов у детей не описан, что затрудняет дальнейшее ведение пациентов с рецидивирующим течением заболевания.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: источник финансирования, использованный для подготовки настоящей статьи, отсутствует.

Raupov R.K.  0000-0001-7749-6663
 Kostik M.M.  0000-0002-1180-8086
 Avramenko V.V.  0000-0003-0339-6066
 Krasnogorskaya O.L.  0000-0001-6256-6696
 Chikova I.A.  0000-0003-4636-5825
 Masalova V.V.  0000-0002-3703-4920
 Gaidar E.V.  0000-0002-0971-2018
 Isupova E.A.  0000-0002-0911-7817
 Snegireva L.S.  0000-0001-6778-4127
 Santimov A.V.  0000-0003-4750-5623
 Rokhlina F.V.  0000-0003-2159-2722

1. Sansone V, Longhino V. What's in a name? A call for consistency in the classification of tenosynovial giant cell tumour. *Knee*. 2018; 25 (6): 1322–1323.
2. De Saint Aubain Somerhausen N, van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumour. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO classification of tumours of soft-tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC, 2013: 100–103.
3. Gouin F, Noailles T. Localized and diffuse forms of tenosynovial giant cell tumor (formerly giant cell tumor of the tendon sheath and pigmented villonodular synovitis). *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2017; 103 (1S): S91–97. doi: 10.1016/j.otsr.2016.11.002.
4. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Hanff DF, Gademan MGJ, Dijkstra PDS, Schreuder HWB, Bloem JL, van der Wal RJP, van de Sande MAJ. Severity classification of Tenosynovial Giant Cell Tumours on MR imaging. *Surg Oncol*. 2018; 27 (3): 544–550.
5. Karami M, Soleimani M, Shiari R. Pigmented villonodular synovitis in pediatric population: review of literature and a case report. *Pediatric Rheumatology*. 2018; 16: 6.
6. Xie G-p, Jiang N, Liang C-x, Zeng J-c, Chen Z-y, Xu Q, Qi RZ, Chen YR, Yu B. Pigmented Villonodular Synovitis: A Retrospective Multicenter Study of 237 Cases. *PLoS ONE*. 2015; 10 (3): e0121451. doi:10.1371/journal.pone.0121451
7. Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis, tenosynovitis. *Arch. Pathol.* 1941; 31: 731–765.
8. Sakkors RJ, de Jong D, van der Heul RO. X-chromosome inactivation in patients who have pigmented villonodular synovitis. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1991; 73: 1532–1536.
9. Dal Cin P, Sciot R, Samson I, De Smet L, De Wever I, Van Damme B, Van den Berghe H. Cytogenetic characterization of tenosynovial giant cell tumors (nodular tenosynovitis). *Cancer Res.* 1994; 54: 3986–3987.
10. Rubin BP. Tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a proposal for unification of these clinically distinct but histologically and genetically identical lesions. *Skeletal Radiol.* 2007; 36 (4): 267–268.
11. West RB, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, Zhu S, Marinelli RJ, De Luca A, Downs-Kelly E, Goldblum JR, Corless CL, Brown PO, Gilks CB, Nielsen TO, Huntsman D, van de Rijn M. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103 (3): 690–695.
12. Ma X, Shi G, Xia C, Liu H, He J, Jin W. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective study of seventy five cases (eighty one joints). *Int. Orthop.* 2013; 37: 1165–1170.
13. Dines JS, De Berardino TM, Wells JL, Dodson CC, Shindle M, Di Carlo EF, Warren RF. Long-term follow-up of surgically treated localized pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 2007; 23: 930–937.
14. Murphey MD, Rhee JH, Lewis RB, Fanburg-Smith JC, Flemming DJ, Walker EA. Pigmented villonodular synovitis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008; 28 (5): 1493–1518.
15. Middleton WD, Patel V, Teefey SA, Boyer MI. Giant cell tumour of the tendonsheath: analysis of sonographic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 337–339.
16. Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics and Sports Medicine. 3rd ed. Stoller D.W., ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1: 2336.
17. Textbook of pediatric rheumatology. Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Carol B. Lindsley, Lucy Wedderburn, eds. 7th ed. Elsevier: Philadelphia, 2016.
18. Milewski M, Shea K, Nepple J. Research in Osteochondritis Dissecans of the Knee: 2016 Update. *The Journal of Knee Surgery*. 2016; 29 (7): 533–538. doi:10.1055/s-0036-1586723
19. Christopher R. Nacca, Andrew P. Harris, John R. Tuttle. Hemophilic Arthropathy. *Orthopedics*. 2017; 40 (6): e940–e946.
20. Therwil B, Kapoor V, Thalava R, Nag HL, Kotwal PP. Vascular malformations in muscles around the knee presenting as knee pain. *The Knee*. 2004; 11 (2): 155–158.
21. Johnston JO. Synovial sarcoma. In: Johnson TR, Steinbach LS, eds. Essentials of Musculoskeletal Imaging. Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2004: 166–170.
22. Kamaci S, Doral MN, Ergen FB, Yucekul A, Cil A. Lipoma arborescens of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2015; 23 (8): 2196–2201.
23. Pinaroli A, Ait Si Selmi T, Servien E, Neyret P. Surgical management of pigmented villonodular synovitis of the knee: retrospective analysis of 28 cases. *Rev. Chir. Orthop.* 2006; 92: 437–447.
24. Gu HF, Zhang SJ, Zhao C, Chen Y, Bi Q. A comparison of open and arthroscopic surgery for treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2014; 22: 2830–2836.
25. Palmerini E, Staals EL, Maki RG, Pengo S, Cioffi A, Gambarotti M, Picci P, Daolio PA, Parafioriti A, Morris C, Antonescu CR, Gronchi A, Casali PG, Donati DM, Ferrari S, Stacchiotti S. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51: 210–217.
26. Rao AS, Vigorita VJ. Pigmented villonodular synovitis (Giant cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A review of eighty-one cases. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1984; 66: 76–94.
27. Ogilvie-Harris DJ, McLean J, Zarnett ME. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial arthroscopic synovectomy and arthroscopic local excision. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1992; 74: 119–123.
28. Fotiadis E, Papadopoulos A, Svarnas T, Akritopoulos P, Sachinis N, Chalidis BE. Giant cell tumour of tendon sheath of the digits. A systematic review. *Hand (NY)*. 2011; 6: 244–249.
29. Ottaviani S, Aryal X, Dougados M, Gossec L. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single center study of 122 cases and review of literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 40 (6): 539–546.
30. Rydholm U. How I do it pigmented villonodular synovitis. *Acta Orthop. Scand.* 1998; 69 (2): 203–210.
31. Baroni E, Russo BD, Masquijo JJ, Bassini O, Miscione H. Pigmented villonodular synovitis of the knee in skeletally immature patients. *J. Child Orthop.* 2010; 4 (2): 123–127.
32. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Sovran F, Scagliori E, Pagnin E, Vezzu M, Cozzi L, Botsios C, Nardacchione R, Di Maggio A, Rubaltelli L, Giacometti C, Calabrese F, Todesco S. Intra-articular treatment with the TNF-alpha antagonist, etanercept, in severe diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Reumatismo*. 2006; 58 (4): 268–274.
33. Kroot EJ, Kraan MC, Smeets TJ, Maas M, Tak PP, Wouters JM. Tumour necrosis factor alpha blockade in treatment resistant pigmented villonodular synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (3): 497–499.
34. Praino E, Lapadula G, Scioscia C, Ingravallo G, Covelli M, Lopalco G, Iannone F. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18 (8): 908–912. doi: 10.1111/1756-185X.12585.
35. Brahmi M, Vinceneux A, Cassier PA. Current systemic treatment options for tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis: targeting the CSF1/CSF1R axis. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2016; 17 (2): 10.
36. van der Heijden L, Gibbons CL, Hassan AB, Kroep JR, Gelderblom H, van Rijswijk CS, Nout RA, Bradley KM, Athanasou NA, Dijkstra PD, Hogendoorn PC, van de Sande MA. A multidisciplinary approach to giant cell tumors of tendon sheath and synovium: a critical appraisal of literature and treatment proposal. *J. Surg. Oncol.* 2013; 107 (4): 433–445.
37. Patel KH, Gikas PD, Pollock RC, Carrington RW, Cannon SR, Skinner JA, Briggs TW, Aston WJS. Pigmented villonodular synovitis of the knee: A retrospective analysis of 214 cases at a UK tertiary referral centre. *Knee*. 2017; 24 (4): 808–815.